

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-113090
(43)Date of publication of application : 16.04.2002

(51)Int.Cl.

A61L 27/00
C04B 35/447
C04B 38/00

(21)Application number : 2000-311820

(71)Applicant : TOSHIBA CERAMICS CO LTD

(22)Date of filing : 12.10.2000

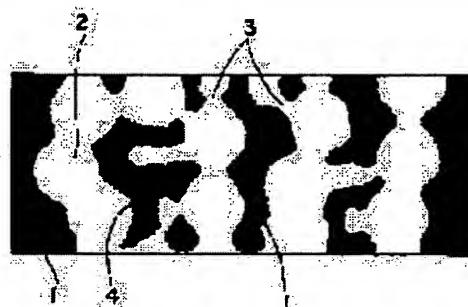
(72)Inventor : UMEZAWA TAKUJI
IMURA KOICHI
CHAGI KATSUHIRO
ICHIKAWA AKIHIKO

(54) CERAMIC POROUS MEMBER FOR ORGANISM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a ceramic porous member for an organism properly usable for an artificial bone buried in vivo, an artificial bone filler, and a chemical controlled release vessel or the like, having excellent bone tissue formation and absorption replaceability in vivo, and an excellent strength characteristic.

SOLUTION: This ceramic porous body for an organism is made of a tricalcium phosphate porous sintered body having linked ball-like opened pores 2 communicated with each other on a skeleton wall section 1 in which many pores are three-dimensionally and closely distributed and partitioned between adjacent pores. The porosity of the sintered body is in the range of 45%-65%, and the pore diameter is below 100 μ m.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-113090

(P2002-113090A)

(43)公開日 平成14年4月16日(2002.4.16)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 L 27/00

識別記号

C 0 4 B 35/447

38/00

F I

テ-マコ-ト(参考)

A 6 1 L 27/00

J 4 C 0 8 1

K 4 G 0 1 9

C 0 4 B 38/00

3 0 3 Z 4 G 0 3 0

35/00

S

3 0 3

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全6頁)

(21)出願番号

特願2000-311820(P2000-311820)

(22)出願日

平成12年10月12日(2000.10.12)

(71)出願人 000221122

東芝セラミックス株式会社

東京都新宿区西新宿七丁目5番25号

(72)発明者 梅沢 阜史

神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミックス株式会社開発研究所内

(72)発明者 井村 浩一

神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミックス株式会社開発研究所内

(74)代理人 100101878

弁理士 木下 茂

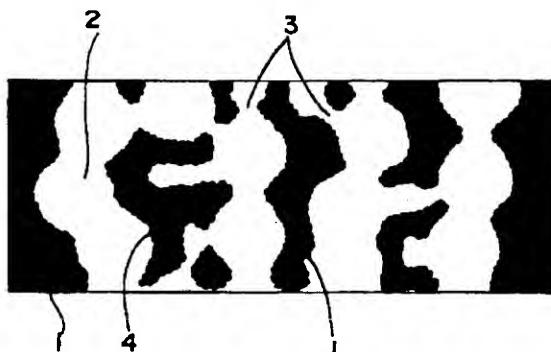
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 生体用セラミックス多孔質部材

(57)【要約】

【課題】 生体内に埋入する人工骨、人工骨補填材、薬剤徐放容器等に好適に使用でき、生体内での骨組織形成促進性、吸収置換性に優れ、かつ強度特性に優れた生体用セラミックス多孔質体を提供する。

【解決手段】 多数の気孔が三次元的に密に分布し、隣接する気孔同士がそれらを区画する骨格壁部1において相互に連通した連球状開気孔2を有するリン酸三カルシウム多孔質焼結体からなる生体用セラミックス多孔質体において、前記焼結体の気孔率が45%~65%の範囲にあり、気孔径が100μm未満である。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 多数の気孔が三次元的に密に分布し、隣接する気孔同士がそれらを区画する骨格壁部において相互に連通した連球状開気孔を有するリン酸三カルシウム多孔質焼結体からなる生体用セラミックス多孔質部材において、

前記多孔質焼結体の気孔率が45%～65%の範囲にあり、気孔径が100μm未満であることを特徴とする生体用セラミックス多孔質部材。

【請求項2】 前記リン酸三カルシウムがβ-リン酸三カルシウムであることを特徴とする請求項1に記載された生体用セラミックス多孔質部材。

【請求項3】 前記リン酸三カルシウム多孔質焼結体の原料にマグネシウム成分が、添加されることを特徴とする請求項1または請求項2に記載された生体用セラミックス多孔質部材。

【請求項4】 前記リン酸三カルシウム多孔質焼結体の骨格壁部表面の任意のリン酸三カルシウム粒子と、表面にある他の隣接するリン酸三カルシウム粒子との間で形成される凹凸が、平均粒子径以下であることを特徴とする請求項1乃至請求項3のいずれかに記載された生体用セラミックス多孔質部材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、生体用セラミックス多孔質部材に関し、より詳細には、生体内に埋入する人工骨等に好適に使用でき、生体内での骨組織形成促進性、吸収置換性に優れ、かつ強度特性に優れたリン酸三カルシウム多孔質焼結体からなる生体用セラミックス多孔質部材に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来から外科、整形外科等の医療分野において、疾病、事故、手術等によって生じた骨の欠損部及び空隙に対して、自分の他の身体部分の骨や、親、兄弟等の骨を採取、充填することで当該部分の骨組織の再建を図ることが広く行われてきた。しかしながら、骨採取のための手術は大きな苦痛を伴う上に、それに要する費用や労力も多大なものが必要とされる。また、骨欠損部を人骨だけで補綴するにはその量に限度があり、欠損部分が広範囲に及ぶ場合には必要な量が確保できない場合も多い。このため、近年、このような骨の補綴用人工骨材に関する研究が盛んに行われるようになってきている。

【0003】 ところで、生体内に人工骨材を埋入するに際しては、人工骨が、無毒、安全でしかも大きな機械強度を有し、生体組織に対し親和性があり、骨組織の細胞や血管組織と結合しやすい材料であることが要求される。このような材料として、これまでにリン酸三カルシウム、ハイドロキシアパタイト等の焼結体からなるリン酸カルシウム系焼結材が提案されている。

2

【0004】 しかし、無気孔の（緻密な）リン酸カルシウム系焼結材を埋入した場合には、生体内での骨組織形成が速やかに行われず、治癒までに非常な長期間を必要とするという問題がある。そのため、埋入するリン酸カルシウム系焼結材の構造を多孔質体とし、体内に埋入した際に、生体組織と結合し易くした、すなわち、開気孔内に骨組織が入り込み易くしたリン酸カルシウム系焼結材が提案されている。

【0005】

10 【発明が解決しようとする課題】 ところで、提案されている従来の生体用セラミックス多孔質部材（多孔質のリン酸カルシウム系焼結材）は多孔質体からなるため、無気孔の（緻密な）リン酸カルシウム系焼結材と比べて機械的強度の低下をきたし、人工骨として用いる場合に所要の強度が得られず、大きな骨欠陥部の治療には利用することができないという課題があった。一方、前記したように機械的強度を保つために、緻密なリン酸カルシウム系焼結材を用いると、前記したように生体内での骨組織形成が速やかに行われず、治癒までに非常な長期間を必要とするという課題があった。

20 【0006】 本発明者等は、従来の生体用セラミックス多孔質部材（リン酸カルシウム系焼結材）の上記欠点を改善すべく鋭意研究を行った結果、リン酸三カルシウム焼結体（以下、TCPと略称することがある）の生体用セラミックス多孔質部材が、人工骨、人工骨補填材として適し、しかも特定の多孔構造を有する場合に、焼結材の機械的強度の低下が少なく、人工骨材として必要とされる機械的強度を保持することを見出した。また、前記TCP質焼結材の特定多孔質構造にあっては、骨組織細胞（骨芽細胞）や血管が孔内に入り込むことによって、骨組織形成が早期になされることを見出し、またTCP質焼結材の吸収や自家骨置換が促進されることを見出し、これらの知見に基づき本発明を完成するに至った。

30 【0007】 本発明は、上記技術的課題を解決するためになされたものであり、充分な機械的強度を維持し、しかも骨組織形成速度が早く、人工骨、人工骨補填材に適した生体用セラミックス多孔質部材を提供すること目的とするものである。

【0008】

40 【課題を解決するための手段】 本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、多数の気孔が三次元的に密に分布し、隣接する気孔同士がそれらを区画する骨格壁部において相互に連通した連球状開気孔を有するリン酸三カルシウム多孔質焼結体からなるにおいて、前記多孔質焼結体の気孔率が45%～65%の範囲にあり、気孔径が100μm未満であることを特徴としている。

【0009】 本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、骨格壁部がリン酸三カルシウム質で形成され、かつ、気孔径が100μm未満である連球状開気孔が、50 気孔率45～65%の範囲に形成されている点に特徴が

ある。即ち、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、骨格壁部がリン酸三カルシウムを主成分として成るため、例えば、同じ生体活性セラミックスであるハイドロキシアパタイト焼結体等に比較して体液等に対する分解溶解性が高く、生体内で分解除去されやすい。

【0010】このことは、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材を生体内に埋入した場合、当初、気孔径が比較的小さく、骨形成細胞（骨芽細胞）や血管がからうじて入り込める程度であっても、時間経過と共にその気孔径は次第に拡大していくことを意味する。また、その気孔率（全細孔容積）も気孔径の拡大にしたがって増加する。

【0011】前記生体用セラミックス多孔質部材は、生体中に存在する骨芽細胞を生体内に埋入した前記生体用セラミックス多孔質部材の気孔内に導入し、かつ血流を維持することにより、骨形成を速やかに行うものである。したがって、約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の骨芽細胞を安定に保持し、効率的に骨形成を行わせるためには、気孔径としては $100\text{ }\mu\text{m} \sim 300\text{ }\mu\text{m}$ であることが必要であると言われている。気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 未満の場合には、骨形成細胞（骨芽細胞）が気孔内に進入することができず、また $300\text{ }\mu\text{m}$ を越えると、体液の循環に伴い、細胞が流出しまうからである。

【0012】本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 未満である連球状開気孔からなるため、からうじて生体中に存在する骨芽細胞を導入し、かつ血流を維持することができる程度である。しかし、生体用セラミックス多孔質部材を構成するリン酸三カルシウムは、体液等によってしだいに分解溶解され、その気孔径は徐々に拡大し、暫くすると、骨芽細胞を気孔内に導入できる十分な気孔径となる。

【0013】一方、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 未満で、気孔率も $45\text{ }~\sim\text{ }65\%$ とそれほど大きくないため、埋入時及び埋入当初は十分な機械的強度を保持している。生体埋入後、生体用セラミックス多孔質部材の強度は、徐々に低下して行くが、その分、気孔径が拡大し、骨組織の気孔の進入が進行し、自家骨組織形成によって補強されるのでその機能は充分に達成できる。

【0014】また、リン酸三カルシウム焼結体には、高温時安定型の α -型と低温時に安定な β -型とがあるが、 β -型リン酸三カルシウム焼結体の方が生体内での分解、溶出速度が適度であるため本発明にはより好ましい。リン酸三カルシウム焼結体の原料にMg化合物が添加されているものは、焼成時に β -型から α -型への転移が抑制され、安定化するため好ましい。更に、リン酸三カルシウム多孔質焼結体の骨格壁部表面の任意のリン酸三カルシウム粒子と、表面にある他の隣接するリン酸三カルシウム粒子との間で形成される凹凸が、平均粒子径以下であることが、骨形成細胞（骨芽細胞）の定着化

の観点からより好ましい。

【0015】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を図1に基づいてより詳細に、かつ、具体的に説明する。なお、図1は、本発明の生体用セラミックス多孔質部材の多孔構造を模式的に示した図である。図1に示したように、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材を構成するリン酸三カルシウム多孔質焼結体は、多数の気孔が開口3で連通した連球状の開気孔2が3次元的に形成され、かつ、気孔を区画する骨格壁部1はリン酸三カルシウム質焼結体よりなる。

【0016】本発明において上記骨格壁部1を構成するリン酸三カルシウム質焼結体は、リン酸三カルシウムのみよりなる場合はもちろんのこと、リン酸三カルシウム焼結体の特性を失わない限り少量の他成分を含有していても差し支えない。

【0017】本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材においては、その気孔率が $45\text{ }~\sim\text{ }65\%$ の範囲にあると共に、前記連球状の開気孔2の有効径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 未満であることが圧縮強度等の機械的強度を所定以上に高く維持するために特に重要である。気孔率が 65% を越える場合は、例え、気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 未満であっても、生体用セラミックス多孔質部材の圧縮強度が、人工骨、人工骨補填材として必要とされる 30 MPa 程度の値を下回ってしまう。一方、気孔率が 45% 未満の場合は、強度的には充分であるが、気孔の存在密度が低く緻密質に近くなるため、細胞や血管の導入され難く、治癒に長期間を必要とするようになる。

【0018】また、例え、気孔率が $45\text{ }~\sim\text{ }65\%$ の範囲内にあっても、気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上の場合は、やはり強度的に充分でない。また、気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上の気孔のみからなる場合には、生体内埋入後分解溶出により徐々に気孔径が拡大し、骨芽細胞等が流出して定着しない傾向が現れるため好ましくない。このように、気孔径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上の場合には、機械的強度の問題、体液循環による骨形成細胞（骨芽細胞）の流出等の問題が生ずる。

【0019】一方、気孔径が $30\text{ }\mu\text{m}$ 未満のものは、少なくとも孔径が拡大されない生体埋入初期の段階では、骨形成細胞（骨芽細胞）や血管が進入し難い。したがって、本発明の生体用セラミックス多孔質部材の気孔径は、極端に小さな孔径のものばかりでない方が好ましく、特に $30\text{ }\mu\text{m}$ 未満の微細な気孔は、全気孔体積の 20% 以内であることが好ましい。本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材の気孔は、有効径 $30\text{ }~\sim\text{ }100\text{ }\mu\text{m}$ の範囲にあることが特に好ましい。

【0020】本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、リン酸三カルシウム（TCP）またはそれを主成分としている。このTCPには、低温で安定な β -TCP（ 1180°C 以下で安定；菱面体晶系）と、高温で

安定な α -TCP(1180~1430°Cで安定; 单斜晶系)とがある。 α -TCPは、 β -TCPに比べて生体内での体液等により分解、溶出されやすい性質を有し、人工骨、人工骨補填材としては、やや分解溶出速度が速すぎる。また、分解後にハイドロキシアパタイトを生成しやすく、これは逆に生体吸収されにくいという性質を有している。そのため、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材には、特別なケースを除き、 β -TCPを用いることがより好ましい。

【0021】また、 β -TCP粉末等の原料を焼成して焼結体とする焼結工程において、相転移の生成を抑制し、 β -TCP焼結体を安定化させるため、予め(焼結工程以前に)、MgO、MgCl₂、MgCO₃等のMg化合物を添加することが好ましい。これにより、相転移を抑制すると共に、転移の際に生ずる膨張による体積変化を回避し、粒界での応力発生や亀裂発生を回避することができる。

【0022】また、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、上記焼結体気孔内の表面(骨格壁部)の任意のリン酸三カルシウム粒子と、表面にある他の隣接するリン酸三カルシウム粒子との間で形成される凹凸が、平均粒子径以下であることが好ましく、これにより細胞や血管の定着化がより一層容易に図られる。

【0023】次に、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材の製造方法について説明する。なお、必ずしもこの製造方法にこれに限定されるものではない。例えば、平均粒径0.1~125μm程度の β -TCP [Ca₃(PO₄)₂]粉末にMgO等のマグネシウム化合物を少量加え(0.1%程度)、更に、架橋重合性樹脂としてポリエチレンイミン(Mn8000~10500程度)等を添加し、分散媒として超純水を用いて混合・解碎し、スラリーを調製する。

【0024】続いて、該スラリーに起泡剤(ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ラウリルベタイン、ラウリル硫酸トリエタノールアミン、ノニルフェノール系界面活性剤等から選ばれた一種)を添加して攪拌し、起泡させる。更に架橋剤(ソルビトールポリグリシジルエーテル等)を加え、泡沫状スラリーを成形型に入れて泡構造を固定して乾燥し、次いで1100~1200°C程度の温度で焼結して多孔質焼結体を得る。

【0025】この多孔質焼結体の気孔径や気孔率を所望範囲値に制御するには、原料のTCP粉末の粒径、起泡剤、純水、架橋剤の配合割合等を適宜変化させて行う。上記本発明の方法においては泡構造(気孔構造)が組織内に密に形成されるので、その隣接する気孔を区画する骨格壁部の厚さは薄く、乾燥時や焼結時に崩れて連通孔となる。このようにして得られた本発明の生体用セラミックス多孔質部材は、生体内での骨組織の形成促進性や多孔質焼結体の吸収置換性に優れ、かつ強度特性に優れているため、人工骨、人工骨補填材として好適に使用さ

れる。

【0026】

【実施例】「実施例1」平均粒径125μmの β -TCP [Ca₃(PO₄)₂]粉末100重量部にMgO 0.1重量部と架橋重合性樹脂としてポリエチレンイミン(Mn8000~10500)8.8重量部を添加し、分散媒として超純水57.8重量部を用いて混合・解碎し、スラリーを調製した。この調整したスラリーのうち、153.98gを容量240cm³の容器に投入した。続いて、該スラリーに起泡剤(ポリオキシエチレンラウリルエーテル)0.30gを添加して攪拌し、体積が200cm³となるように起泡させた。更に架橋剤(ソルビトールポリグリシジルエーテル)3.01gを加えて泡構造を固定した後、その泡沫状スラリーを成形型に入れて乾燥し、次いで1150°Cで約1時間焼結して β -TCP多孔焼結体試料片(65×65×13mm)を得た。この試料片の寸法から得た見かけ容積と重量から算出した気孔率は57.1%であった。また、この試料片の圧縮試験強度と気孔径を測定したところ、夫々65.6MPa、及び50μm以下であった。図2に、この実施例1の試料の電子顕微鏡による断面構造写真を示す。

【0027】「実施例2、3」実施例2として、実施例1同様に調整したスラリー136.02gを容量240cm³の容器に投入した。続いて、ポリオキシエチレンラウリルエーテル0.25gに、及びソルビトールポリグリシジルエーテル添加量を2.63gに、夫々変更した以外は実施例1と同様にして、夫々実施例1と同様の寸法の試験片を得て、気孔率、気孔径及び圧縮強度を実施例1と同様にして測定した。その結果を表1に示す。図3に実施例2の電子顕微鏡による断面構造写真を示す。

【0028】実施例3として、実施例1同様に調整したスラリー172.68gを容量240cm³の容器に投入した。続いて、ポリオキシエチレンラウリルエーテル0.34gに、及び、ソルビトールポリグリシジルエーテル添加量を3.37gに、夫々変更した以外は実施例1と同様にして、夫々実施例1と同様の寸法の試験片を得て、気孔率、気孔径及び圧縮強度を実施例1と同様にして測定した。その結果を表1に示す。図4に実施例3の電子顕微鏡による断面構造写真を示す。

【0029】「比較例1、比較例2」原料 β -TCP粉末の粒径、ポリエチレンイミン、超純水、ポリオキシエチレンラウリルエーテルの配合量、ソルビトールポリグリシジルエーテルの配合量、焼結温度等の焼結条件を制御することにより表1の比較例1、比較例2に示した気孔率の多孔焼結体を得た。これらの多孔焼結体の圧縮強度と気孔径を測定し、夫々表1にまとめて示した。また、図5に比較例1、図6に比較例2の電子顕微鏡による断面構造写真を夫々示す。

【0030】

7

* * 【表1】

8

試験項目	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2
気孔率(%)	57.1	62.8	51.5	68.7	73.0
気孔径(μm)	50	60	55	80	200
圧縮強度(MPa)	65.6	37.6	71.1	22.8	13.1

【0031】上記実施例1～3、比較例1、2の気孔率と圧縮強度との関係を図7に示す。この図7から明らかなように、生体用セラミックス多孔質部材の圧縮強度が30 MPa程度の値とするには、気孔率65%以下である必要がある。また、気孔率45%以下の場合は、気孔の存在密度が低く緻密質に近くなるため、機械的強度は十分であるが、細胞や血管の導入され難く、治癒に長期間を必要とするようになる。具体的に、実施例1の試料から直径10mm、長さ4mmの小片を作成し、常法にしたがって滅菌した後、ネズミの背中に埋設した。その結果、2週間後、生体用セラミックス多孔質部材の内部に骨形成がなされていることが認められた。

【0032】なお、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、人工骨、人工骨補填剤のほか、生体内に埋入される薬剤徐放容器に用いることができる。すなわち、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材よりも薬剤徐放容器の場合、埋入当初は容器内の充填薬剤量が充分多いため、例え、容器の気孔径が小さくても充分な量が生体側に放出される。一方、時間が経過して充填量が減少していくにしたがい気孔径は拡大するため、薬剤放出がより容易となり、結果的に、ほぼ一定な薬剤徐放を長期間行うことができる。また、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材を構成するリン酸三カルシウム焼結体は、生体内で徐々に吸収置換されて行くので、生体不活性セラミックス容器の場合のように、完全治癒後再手術して容器を除去する必要がない。

【0033】このように、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材を薬剤徐放容器等として用いた場合には、容器内の充填薬剤量が充分多い生体埋入初期では気孔径が小さいため生体に放出される薬剤量が抑制される。逆に、時間が経過して充填量が減少していくにしたがい気孔径は拡大するため、薬剤放出が容易となり、結

果として、ほぼ一定な量の薬剤徐放を長期間行うことができるという利点を有する。

【0034】

20 【発明の効果】本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は、生体内での骨組織形成促進性や吸収置換性に優れかつ強度特性に優れているため、人工骨、人工骨補填材として好適に使用できるという効果を奏するものである。また、本発明にかかる生体用セラミックス多孔質部材は気孔径が徐々に拡大するため、生体用セラミックス多孔質部材を薬剤徐放容器として用いた場合、一定な量の薬剤徐放を長期間行うことができるという効果を奏するものである。

【図面の簡単な説明】

30 【図1】図1は、本発明にかかる実施形態の多孔構造を模式的に示した図である。

【図2】図2は、実施例1の試料の電子顕微鏡による断面構造(×200)を示す写真である。

【図3】図3は、実施例2の試料の電子顕微鏡による断面構造(×200)を示す写真である。

【図4】図4は、実施例3の試料の電子顕微鏡による断面構造(×200)を示す写真である。

【図5】図5は、比較例1の試料の電子顕微鏡による断面構造(×200)を示す写真である。

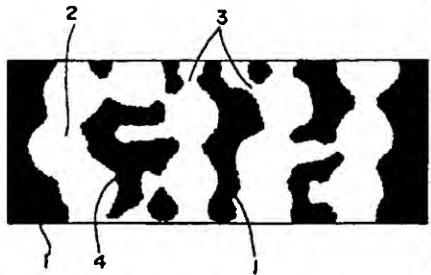
【図6】図6は、比較例2の試料の電子顕微鏡による断面構造(×100)を示す写真である。

【図7】図7は、実施例1～3、比較例1、2における気孔率と圧縮強度との関係を示す図である。

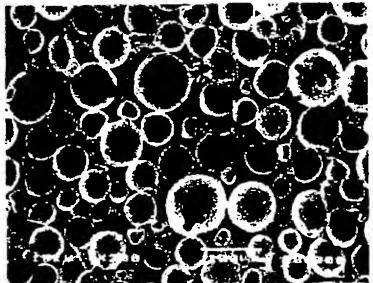
【符号の説明】

- 1 骨格壁部
- 2 連球状開気孔
- 3 開口
- 4 凹凸

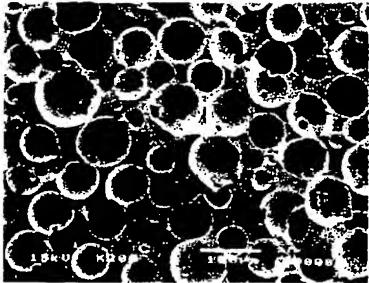
【図1】



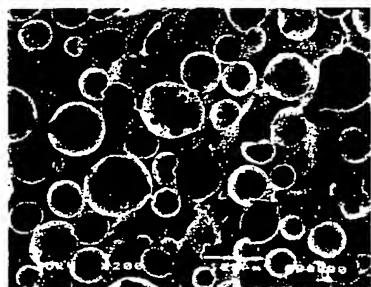
【図2】



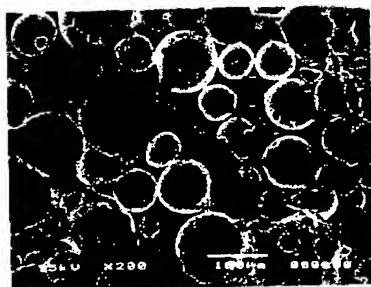
【図3】



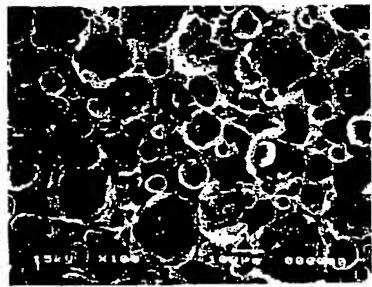
【図4】



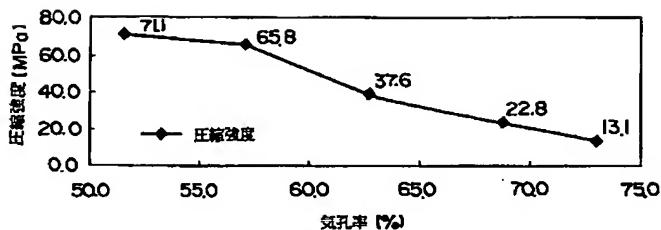
【図5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(72)発明者 茶木 勝弘
神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミック
クス株式会社開発研究所内
(72)発明者 市川 明彦
神奈川県秦野市曾屋30番地 東芝セラミック
クス株式会社開発研究所内

F ターム(参考) 4C081 AB03 BA12 CF021 CF24
DB05 EA04
4C019 FA13 FA15
4C030 AA62 AA67 BA35 CA09 GA09
GA14 GA36